MOLB 73 / 105
85/339
BIBLIOTECA MEDICA STATALE ROMA

**Dott. BENEDETTO MARINI, Medico Prov.**
*Alto Commissariato per l'Igine e la Sanità Pubblica — Alto Commissario: G. Bergami*

# La penicillina nella meningite pneumococcica

*Estratto da* «CLINICA NUOVA»
Gennaio-Febbraio 1947 A. III - N. 1-2

**« CLINICA NUOVA »**
RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE
DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE
ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458

# LA PENICILLINA NELLA MENINGITE PNEUMOCOCCICA

**Dott. BENEDETTO MARINI, Medico Prov.**

*Alto Commissariato per l'Igine e la Sanità Pubblica — Alto Commissario: G. Bergami*

NEI VECCHI trattati di medicina la meningite da pneumococco, compresa nel grande capitolo delle meningiti acute purulente era considerata di prognosi quasi senza eccezione infausta. Per il vecchio Strumpell, l'esito della meningite bene sviluppata, quale complicazione della polmonite, era sempre la morte. Una tenue riserva veniva fatta in passato per i casi di meningite dipendenti da focolai situati in vicinanza, nei quali un intervento molto tempestivo poteva, qualche rara volta, salvare la vita. Malgrado questa possibilità chirurgica, anche nelle forme secondarie a mastoiditi e sinusiti operabili, la percentuale di mortalità si faceva ascendere al 95 %. Labby afferma che prima del 1937 erano illustrati in tutta la letteratura soltanto 185 casi di guarigione di meningite pneumococcica. Anche per i casi sfuggiti alla morte la prognosi era molto riservata nei riguardi dei postumi della sfera intellettuale e psichica, dei sensi specifici, della motilità di gruppi muscolari. Nei bambini poteva reliquare l'idrocefalo.

E' dopo il 1936, con l'avvento della terapia sulfamidica, che anche la meningite pneumococcica diventa una malattia curabile: i sulfamidici a dosi generose, per via orale e parenterica e, pur con qualche rischio, per via intrarachidea, si dimostrano capaci di guarire la meningite purulenta pneumococcica. Sulla percentuale di guarigioni ottenute con i sulfamidici esiste qualche discordanza: per Martin, Sureau, Boucart e Babout anche con i sulfamidici non si raggiunge la guarigione che nel 33 % dei casi; per Kolmer questa percentuale sale al 42; per Huriez e Paris al 57,85 %; in Italia Dardani nella relazione al 17° Congresso di Pediatria pur riconoscendo alla sulfamidoterapia il merito di un notevole progresso rispetto alle altre terapie, presenta statistiche mondiali e personali non del tutto favorevoli, che l'accone arricchisce di costanti insuccessi.

E' facilmente comprensibile come la Penicillina, riconosciuta *in vitro* attiva verso il pneumococco, usata con successo nella cura delle polmoniti, sia stata cimentata in vario modo nella cura della meningite pneumococcica.

Nella letteratura anglo-sassone che è possibile raccogliere si trova l'illustrazione di casi di meningite pneumococcica trattati con Penicillina

con risultati più o meno favorevoli. Keefer, Blake e Marshall ebbero 7 guarigioni su 21 casi; Dawson e Hobby 3 casi guariti, dei quali 2 con associazione mastoidite acuta operata; Ab. L. Evans un altro caso guarito; Cairns, Duthie, Lewin e Smith segnalano 12 guarigioni su 16 malati; Waring e Smith 11 guarigioni su 12 malati, dei quali 8 lattanti; Martin, Sureau, Nitti e Berrod in Francia ebbero 2 decessi su 3 casi; Kolmer raccogliendo 102 casi illustrati nella letteratura trova una percentuale di guarigione del 46 %. Appelbaum e Nelson in 67 casi di meningite pneumococcica ebbero 26 guarigioni (39 %); Withe, Murphy, Lookwood e Filippin hanno ottenuto una percentuale di guarigioni del 40 %; Anderson su 200 casi ha avuto il 45 % di guarigioni, Smith, Duthie e Cairns 29 guarigioni su 38 malati (76 %); Sweet e C. 7 guarigioni su 16 malati (44 %).

Su 402 casi di meningiti purulente trattati con penicillina, raccolti nella letteratura Romagnoli e Bleiner segnalano per la meningite pneumococcica risultati mediocri.

Percentuali invero non del tutto incoraggianti rispetto ai risultati già ottenuti con i sulfamidici. Se si considera che quasi tutti i casi trattati con Penicillina furono contemporaneamente sottoposti a terapia sulfamidica, c'è da domandarsi se alla penicillina veramente si debbono attribuire i successi e se essa costituisca di fatto un grande progresso rispetto ai sulfamidici.

Per questa ragione Kolmer si associa prudentemente a Waring e Smith nel consigliare, nei casi di meningite pneumococcica un trattamento combinato sulfamidico-penicillinico.

Gli Autori citati consigliano inizialmente una terapia massiva sulfamidica, preferendo la sulfodiazina nelle dosi di 25 ctg. pro Kg. nei ragazzi, dei quali 5 ctg. per iniezione endovenosa e 20 ctg. per via orale in 6 dosi equidistanti quattro ore una dall'altra. Negli adulti si consigliano 3 gr. di sulfodiazina endovenosa più due o quattro gr. di sulfodiazina per via orale seguita da un gr. ogni 4 ore giorno e notte.

La Penicillina viene consigliata alla dose di 20.000 U. intramuscolare ogni tre ore per gli adulti e i ragazzi e meno, proporzionalmente all'età e al peso, nei bambini. Puntura lombare ogni 24 h. seguita da iniezione endorachidea di 10-20 cc. di penicillina in soluzione salina sterile contenente 1000 U. per cc. Di primaria importanza appare inoltre il pronto e adeguato trattamento chirurgico (estirpazione o drenaggio) dell'eventuale *focus* primario dell'infezione appena possibile seguito da terapia locale con penicillina.

Gli Autori mettono in guardia dall'illusione dei rapidi miglioramenti che si possono verificare inizialmente e raccomandano di continuare la terapia, magari con dosi ridotte per 10-14 giorni dopo che sia stata ben controllata la sterilità del liquor e sia scomparsa la febbre per la possibi-

lità di infezioni residue con la formazione di ascessi cerebrali e leptomeningei anche dopo più settimane dall'apparente completa guarigione della meningite.

Sweet, Dumoff, Stanley, Dowling e Lepper stimano anch'essi che il miglior trattamento della meningite pneumococcica consista nell'associare la penicillina alla sulfodiazina o alla sulfometazina. Essi consigliano di somministrare la penicillina per via intramuscolare o endovenosa alla dose di 200.000 U. al giorno per ridurre al minimo le iniezioni intrarachidee. Essi iniettano nello speco da 10 a 20.000 U. disciolte in 20-30 cc. di soluzione isotonica, con l'avvertenza che la quantità di soluzione iniettata sia di 5-15 cc. inferiore al volume di liquor estratto.

Smith, Duthie e Cairns sono anch'essi per l'associazione sulfamidico-penicillinica in base alla loro esperienza: su 19 malati curati con sola penicillina ebbero 7 morti e su 19 curati con sulfamidici e penicillina 2 morti.

Essi raccomandano il precoce inizio della cura; l'iniezione diretta di penicillina nel liquor così che vi si mantenga una adeguata concentrazione per un sufficiente periodo di tempo e infine il contemporaneo trattamento, ove sia possibile, del *focus* primario.

Barker in meningite pneumococcica complicata da sindrome di Gradenigo ottiene la guarigione con un trattamento intensivo di penicillina e sulfodiazina. Se in linea generale tutti gli Autori si trovano d'accordo nel consigliare l'associazione della penicillina ai sulfamidici nella cura delle meninigiti, non vi è l'accordo completo sulla migliore via di somministrazione. E ciò è dovuto alla diversa valutazione del comportamento della barriera ematoencefalica di fronte al medicamento.

E' noto ormai che in condizioni normali pochissima quantità di penicillina passa nel liquido cerebrospinale dopo la somministrazione per via endovenosa o intramuscolare.

Rammelkamp e Keefer dopo iniezione endovenosa di 20.000 U. di penicillina in un individuo normale non ne trovarono traccia nel liquor. Ne dedussero che per curare la menigite occorre associare al trattamento generale quello locale. Herrell e collaboratori hanno completato l'osservazione e hanno dimostrato che iniettando in un individuo sano 10.000 U. di penicillina negli spazi sottoaracnoidei si ritrova ancora penicillina nel liquor 24 h. dopo, nella quantità di 0,06 per cc. Basandosi su questa osservazione hanno adottato la regola di trattare le meningiti localmente, aspirando prima il liquido cerebro-spinale e iniettando poi da 10.000 a 20.000 U. di penicillina. Questa manovra si ripete ogni 24 h. Se la meningite si accompagna a manifestazioni di malattia generale e anche per prevenirle si associa un trattamento generale di penicillina, iniettando 15.000 U. ogni 3 h. nei muscoli o nelle vene. Se la meningite è secondaria a un'otite,

la cura generale di penicillina deve essere continuata finchè ogni focolaio infettivo sia definitivamente sterilizzato.

Di fronte all'opinione di Rammelkamp, Keefer e Herrel stanno le osservazioni di Cooke, di Rosemberg e Sylvester. Cooke facendo uno studio su bambini affetti da meningite vide che una piccola quantità di penicillina data per via intramuscolare passa nel liquor. Rosemberg e Sylvester iniettando da 20 a 40.000 U. di penicillina per via intramuscolare o endovenosa in soggetti affetti da meningite, da 60 a 140 minuti dopo ne constatarono la presenza nel liquor al tasso variabile da 0,03 a 0,35 U. per cc. Poichè una concentrazione di 0,19 U. per cc. nel siero umano è sufficiente ad ottenere l'effetto massimo su stipiti di streptococco emolitico e quella di 4,15 è attiva verso gli stafilococchi, essi sostengono che la penicillina somministrata in dosi sufficienti per via endovenosa o intramuscolare può essere efficace nel trattamento delle meningiti senza iniezioni intrarachidee. Della stessa opinione si dichiarano Price e Hodges. Bisogna tener presente però che in vitro per ottenere un'azione sullo pneumococco occorrono concentrazioni di penicillina quattro volte maggiori.

Smith, Duthie e Cairns hanno osservato d'altra parte che in caso di meningite la penicillina presente nel liquor presto ne scompare. Questo si verifica più facilmente in caso di formazione di igroma subdurale.

Negli stati infiammatori cioè la barriera ematoencefalica diventa permeabile alla penicillina sia in un senso che nell'altro. Eppure è soltanto sulla continuità di una sufficiente concentrazione di penicillina nel liquor che è fondata la possibilità della guarigione. Così che in ultima analisi per poter decidere caso per caso della necessità della introduzione di penicillina per via intrarachidea bisognerebbe saggiare il contenuto di penicillina nel liquor a distanze varie di tempo dall'iniezione intramuscolare o endovenosa. Nel caso che lo stato infiammatorio delle meningi permettesse realmente un passaggio e un mantenimento sufficiente di penicillina nel liquor sarebbe superflua l'iniezione intrarachidea.

La gravità della malattia non consente però perdite di tempo e le ricerche non sono sempre e ovunque facilmente attuabili; la prudenza vuole perciò che nel dubbio ogni possibile via di introduzione sia sfruttata e che alla penicillina per cura generale sia aggiunta quella per cura locale per via intrarachidea. In caso di blocco spinale si può iniettare per via sottoccipitale o — come consigliano alcuni Autori — direttamente e con più vantaggio nei ventricoli, attraverso fori dell'osso parietale, onde assicurare una più uniforme distribuzione di penicillina. Non si deve però dimenticare che la cura locale, per qualunque via praticata, deve essere condotta con molta prudenza perchè non è del tutto priva di rischi. Sono state già da più parti descritte reazioni spinali e cerebrali che non si sa fino ad oggi se si debbano attribuire alla penicillina stessa o a impurità che l'accompagnano.

Queste reazioni possono andare da leggeri dolori alle gambe e al dorso fino a sintomi più gravi come ritenzione d'urine, spasmi muscolari che rendono impossibili successive punture lombari e paralisi alle gambe. Queste ultime reazioni sono state osservate in seguito a iniezione nella cisterna (Sweet, Dumoff, Stanley, Dowling e Lepper).

Ripetute iniezioni intrarachidee possono provocare una meningite sterile (Smith) o « meningosi » con aumento delle cellule del liquor che contrasta con il resto del reperto e il quadro clinico. Loeffler ha descritto un caso di pleiocitosi del liquor (42.300 elementi per mmc.) dopo una sola iniezione intrarachidea di 50.000 U.

L'eccessivo dosaggio dell'iniezione (40.000 U.) può produrre reazioni spinali o cerebrali (Cairns) secondo la via d'introduzione.

Johnson e Walker ritengono anch'essi che l'iniezione intraventricolare presenti un certo pericolo.

Il rischio della cura locale aumenta in pazienti con alta pressione intracranica, specie se esiste un ascesso cerebrale. Non bisogna infine dimenticare la possibilità di infezioni secondarie, che si sovrappongono a quella meningea già esistente, e attribuibili a errori di tecnica o a inquinamenti del medicamento con germi penicillino-resistenti.

Botterel e Magner hanno descritto 11 casi di meningite da piocianeo-germe insensibile alla penicillina — in soggetti con ferite cerebrali trattati con penicillina locale. Di questi 9 ebbero esito infausto.

E' proprio in considerazione di questi pericoli che Sweet e C. pur dichiarandosi favorevoli all'uso locale della penicillina raccomandano di sospendere le iniezioni intrarachidee non appena si constati un miglioramento stabile.

Nè la guarigione ottenuta con la penicillina pur usata con tutte le cautele e senza incidenti, è sempre integrale. Possono residuare, per un periodo più o meno lungo o in modo permanente, stati spastici generalizzati, sindromi cerebrali, quadri parkinsoniani, sordità nervosa e nei bambini idrocefalo.

## Osservazioni personali

Incaricato da circa un anno della distribuzione della penicillina a Roma e nel Lazio, mi è stato possibile seguire oltre una quarantina di casi di meningite pneumococcica trattati con penicillina.

Oggi che per la maggiore disponibilità il medicamento può essere più largamente usato così da poter prevedere prossimo un regime di libera vendita, credo utile riassumere per i Colleghi l'esperienza fatta.

Riporto in un quadro statistico riassuntivo i casi osservati con il loro esito.

## MENINGITI PNEUMOCOCCICHE

| N. d'or. | Paziente ed età | Affetto da | Cura | Esito |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 99 - P. A. a. 54 | Meningite pneumococcica . . | 160.000 U. | Decesso nelle prime 24 h. |
| 2 | 304 - D.C.F. a. 5 | Meningite pneumococcica post-traumatica (frattura della base del cranio) | 1.000.000 U. per iniez. intram. e 240 mila U. in 6 iniez. intrarachidee | Guarigione |
| 3 | 332 - G.G. a. 6 | Meningite pneumococcica . . | 600.000 U. | Guarigione |
| 4 | 310 - L.O. giorni 33 | Meningite pneumococcica . . | 630.000 U. | Guarigione apparente. 1 mese di apiressia. Morte improvvisa. |
| 5 | M. P. a. 25 | Da 2 anni empiema saccato della base dell'emitorace d. Meningite pneumococcica - Ascesso cerebrale? | 1.500.000 U. | Notevole miglioramento iniziale: liquor limpido. Ripresa febbrile: liquor torbido. Decorso rapido. Decesso. |
| 6 | 175 - B. S. a. 25 | Meningite mista (Nel liquor prima stafilococco poi pneumococco poi Pfeiffer in colture ripetute) | 700.000 U. per via intram. e intrarachidea | Miglioramento temporaneo. Decesso. |
| 7 | 525 - O. P. mesi 9 | Meningite da pneumococco (Dopo 4 mesi broncopolm.-meningite da stafilococco. Nuovo ciclo di penicillina. Guarigione) | 3.600.000 U. per via intr. e intrarachidea | Guarigione con idrocefalo. |
| 8 | 184 - L.E. a. 22 | Meningite pneumococcica . . | 600.000 U. | Guarigione |
| 9 | 457 - S. L. a. 29 | Meningite pneumococcica . . | 980.000 U. | Guarigione |
| 10 | 550 - D.M.V. a. 42 | Meningite pneumococcica . . | 1.100.000 U. | Guarigione |
| 11 | 578 - P.C. a. 39 | Meningite pneumococcica . . | 55.000 U. | Decesso (nelle prime 24 h. di cura). |
| 12 | 596 - Aq. A. a. 6 | Meningite pneumococcica a seguito di morbillo e broncopolmonite | 3.200.000 U. | Guarigione |
| 13 | 607 - B. R. mesi 3 | Meningite pneumococcica . . | 2.500.000 U. per via intram. e 250 mila per via intrarach. | Guarigione con idrocefalo. |
| 14 | 617 - G. A. mesi 4 | Meningite pneumococcica . . | 900.000 U. | Guarigione |

| N. d'or. | Paziente ed età | Affetto da | Cura | Esito |
|---|---|---|---|---|
| 15 | 744 - D. C. a. 10 | Meningite pneumococcica . . | 1.200.000 U. | Decesso. |
| 16 | 745 - L. I. a. 5 | Meningite pneumococcica . . | 600.000 U. | Guarigione |
| 17 | 771 - D. A. a. 14 | Meningite pneumococcica . . | 100.000 U. | Decesso (nelle prime 24 h. di cura). |
| 18 | 785 - S. M. mesi 18 | Meningite pneumococcica a seguito di morbillo e broncopolmonite | 760.000 U. | Guarigione |
| 19 | 825 - C. R. mesi 16 | Meningite pneumococcica . . | 1.060.000 U. | Guarigione |
| 20 | 887 - L. A. mesi 9 | Meningite pneumococcica . . | 600.000 U. | Guarigione |
| 21 | 888 - P. R. a. 3 | Meningite pneumococcica . . | 2.100.000 U. | Decesso |
| 22 | 935 - U.A.M. a. 2 | Meningite pneumococcica . . | 2.800.000 U. | Decesso |
| 23 | 939 - C. M. a. 16 | Meningite pneumococcica . . | 1.900.000 U. | Guarigione |
| 24 | 956 - F. R. a. 1 | Meningite pneumococcica . . | 1.560.000 U. | Guarigione |
| 25 | 1247 - B. G. a 47 | Meningite pneumococcica con otomastoidite ac. operata | 2.100.000 U. | Guarigione |
| 26 | 1255 - B. L. a. 37 | Meningite pneumococcica con otomastoidite ac. operata | 1.640.000 U. | Guarigione |
| 27 | 1277 - B. G. mesi 3 | Meningite pneumococcica . . | 2.300.000 U. | Guarigione |
| 28 | 1301 - L. E. a. 5 | Meningite pneumococcica . . | 1.400.000 U. | Guarigione |
| 29 | 1332 - Pr. R. mesi 10 | Meningite pneumococcica . . | 1.700.000 U. | Guarigione |
| 30 | 1451 - M. G. a. 22 | Meningite pneumocaccica con mastoidite operata | 1.700.000 U. | Guarigione |
| 31 | 1453 - C. G. a. 37 | Meningite pneumococcica . . | 1.600.000 U. | Guarigione |
| 32 | 1487 - T. G. mesi 9 | Meningite pneumococcica . . | 860.000 U. | Decesso |
| 33 | 1606 - C.G.P. a. 4 | Meningite pneumococcica con segni di encefalite | 4.000.000 U. | Guarigione |
| 34 | 1651 - Z. L. a. 41 | Meningite pneumococcica con lieve otite | 2.200.000 U. | Guarigione |
| 35 | 1658 - B. D. a. 26 | Meningite pneumococcica . . | 1.060.000 U. | Guarigione |

| N. d'or. | Paziente ed età | Affetto da | Cura | Esito |
|---|---|---|---|---|
| 36 | 1672 - G. F. a. 7 | Meningite pneumococcica . . | 1.300.000 U. | Guarigione |
| 37 | 1790 - C. G. a. 2 | Meningite pneumococcica . . | 760.000 U. | Guarigione |
| 38 | 1856 - N. G. a. 37 | Meningite pneumococcica . . | 2.200.000 U. | Guarigione |
| 39 | 2006 - P. M. a. 18 | Meninigite pneumococcica a seguito di frattura del cranio | 1.600.000 U. | Guarigione |
| 40 | 2299 - M. M. mesi 15 | Meningite pneumococcica . . | 680.000 U. | Decesso |
| 41 | 2375 - B. M. a. 2 | Meningite pneumococcica . . | 1.020.000 U. | Guarigione |
| 42 | 2379 - S. A. a. 21 | Miningite pneumococcica da otite cr. riacutizzata | 80.000 U. | Decesso nelle prime 24 h. di cura. |
| 43 | 388 - C. V. mesi 8 | Meningite pneumococcica . . | 1.600.000 U. | Guarigione |

GUARIGIONI 31 DECESSI 12

La nostra casistica comporta quindi una percentuale di guarigione del 72 e di mortalità del 28 %. Statistica più favorevole di quella straniera sopracitata, e che potrebbe essere ancora migliorata se si volesse tener conto dei quattro decessi verificatisi nelle prime ore di cura e nei quali l'impiego della penicillina fu evidentemente tardivo. Senza voler entrare in queste benevoli sottigliezze sta di fatto che rimane sempre una mortalità elevata, che supera il quarto dei malati. Casi di morte si verificano anche a cura inoltrata dopo l'impiego di quantità notevoli di penicillina (2.800.000 nella nostra casistica). Casi di guarigione si ottengono talora con quantità minime (600.000 U.), talora stentatamente dopo quantità notevoli di penicillina (4.000.000 di U.)

Della varietà di questo decorso, della varia resistenza alla terapia, illustreremo alcuni casi che ci sono apparsi tipici, ai quali si può riportare con varianti più o meno nette il decorso degli altri.

*Caso* 40: M.M. di mesi 15. — Meningite, in 4ª giornata di malattia con abbondanti pneumococchi nel liquor. Terapia esclusivamente penicillinica con 20.000 U. per iniezione intramuscolare ogni 3 h. ininterrottamente e iniezione intrarachidea di 200.000 U. ogni 24 h.

Decesso al 4° giorno dall'ingresso, 8° di malattia, dopo la somministrazione complessiva di 680.000 U. di penicillina.

*Caso* 26: B. L., a. 37. — Meningite pneumococcica da otite riacutizzata.

Ricoverata il 30 aprile 1946 al Pad. Ot. dell'Ospedale a Monteverde (Primario Prof. Ferreri) in condizioni molto gravi: mastoidectomia 24 ore dopo l'inizio della sintomatologia.

All'intervento operatorio si associa una intensa terapia sulfamidica e penicillinica.

— Sulfamidici: dal 2 al 6-V Sulfodiazina 2 gr. per iniezione intramuscolare al giorno e nei giorni 4 e 5 gr. 3 di sulfodiazina al giorno per via orale. Dal 6 al 9 Piridina N endovenosa per un totale di 15 fiale.

— Penicillina: cura generale dall'1 all'11 con iniezioni intramuscolari di 20.000 U. ogni 3 h. per un totale di 1.500.000 U.

Penicillina in 6 iniezioni intrarachidee dall'1 al 7 con introduzione le prime due volte di 20.000 U. e le altre 4 di 25.000 U. di penicillina per un totale di 140.000 U.

Le condizioni generali permangono gravi i primi 2-3 giorni e poi progressivamente migliorano, con la scomparsa graduale dei segni meningei e il ritorno della coscienza. La T. scende quasi per crisi al 6° giorno di cura e resta sotto i 37 dopo il 9°.

Nel liquor i pneumococchi scompaiono dopo le prime 48 ore di cura; dall'1 al 9 l'albumina discende da 3,50 a 0,31 e il glucosio risale da 0,12 a 0,40.

Particolare interessante: quando la malata poteva ritenersi perfettamente guarita, il 19-V, dopo 10 giorni di apiressia la T. salì di nuovo improvvisamente alta, preceduta da forte brivido, senza alcun segno meningeo: si trattava di un'eresipela con punto di partenza dalla ferita operatoria.

L'intensa cura sulfamidico-penicillinica terminata 8 giorni prima non aveva svolto nessuna azione profilattica, verso la nuova infezione streptococcica.

Anche in questo secondo episodio morboso fu praticata cura di Penicillina e Sulfamidici: la febbre fu troncata in 48 ore.

*Caso* 34: Z. L. - a. 41. — Meningite pneumococcica da otite catarrale cronica bilat.

Ricoverata all'Ospedale a Monteverde (Padiglione Cesalpino - Primario prof. Sebastiani) la sera del 29 maggio 1946 in condizioni gravi, la mattina dopo era in stato quasi comatoso.

Terapia mista sulfamidico-penicillinica:

*Sulfamidici*: in 9 giorni: 12 cc. di Prontosil rosso in 4 iniezioni endorachidee (ogni iniezione 3 cc. di Prontosil con aggiunta di 7 cc. di acqua dist.); 12 gr. di Sulfam. endovena; 9 gr. intramuscolare; 67 gr. per os.

*Penicillina*: la sera del 30 maggio 50.000 U. endorachide, dose che viene ripetuta in associazione al Prontosil nei tre griorni seguenti, e da sola i giorni 3 e 4. Nei giorni 5-6-7-8 la dose intrarachidea viene ridotta a 20.000 U. al giorno, per un totale di 380.000 U.

Dalla sera del 30 viene inoltre iniziata una cura generale di Penicillina per iniezioni intramuscolari di 20.000 U. ogni 3 h. fino al 7-VI per un totale di 1.360.000 U.

La temperatura, inizialmente intorno ai 39°, scende al 3° giorno di cura, presenta una riacutizzazione fra il fra il 4° e il 5° per cadere subito dopo definitivamente.

Nel Liquor: i pneumococchi presenti alla 1ª P.L. non sono poi più dimostrabili. Alle successive estrazioni l'albumina discende da 1,50 a 0,40; il glucosio, assente, risale a 0,50.

*Caso* 25: B. G. - a 47. — Meningite pneumococcica con mastoidite post-influenzale.

Viene ricoverato d'urgenza al Padiglione Otoiatrico dell'Ospedale a Monteverde (Primario prof. Ferreri) il 1° maggio 1946: benchè la sintomatologia mastoidea e meningea sia insorta da sole 21 h. il malato è in coma.

Viene operato d'urgenza di mastoidite acuta purulenta.

Terapia mista sulfamidico-penicillinica.

I sulfamidici vengono somministrati in dosi generose (Sulfodiazina orale e per iniezioni; Piridina N.) dal 1° giorno fino al 21-V. In tale data si dimostra spiccata leucopenia (G. B. 3600) con inversione di formula così che si è costretti a sospendere la terapia sulfamidica e a continuare solo la Penicillina. Dopo una settimana dalla sospensione dei sulfamidici la leucopenia è scomparsa (G .B. 13.200), la formula quasi normale.

La penicillina viene somministrata ininterrottamente per iniezioni intramuscolari di 20.000 U. ogni 3 h. dall'1 al 30-V per un totale di 4.800.000 U. Vengono inoltre praticate dall'1-V al 4-VI 21 iniezioni intrarachidee in dosi variabili da 10 a 40.000 U. per un totale di 530.000 U.

La malattia che sembra assumere inizialmente una andamento favorevole decorre invece con continue ricadute per oltre un mese.

Quando la malattia sembrava risolta, la T. caduta o quasi, il malato cosciente e in buone condizioni, si aveva — e ciò per sei volte — una ripresa febbrile più o meno brusca con una ricomparsa dei segni meningei come se ogni volta si iniziasse una nuova meningite. E ciò in continua cura penicillinica intramuscolare e in cura sulfamidica, per i primi 20 giorni, così intensa da provocare una minacciosa leucopenia.

La penicillina intrarachidea veniva somministrata,dopo una serie ininterrotta di 5 iniezioni quotidiane, in modo discontinuo alle riprese febbrili e della sintomatologia. Finchè alla 6ª riacutizzazione veniva praticata una serie ininterrotta di otto iniezioni intrarachidee quotidiane, le ultime 5 senza associazione di penicillina intramuscolare.

Senza voler dedurre dall'osservazione alcuna norma di valore assoluto facciamo notare che mentre la penicillina per via intramuscolare, associata per i primi 20 giorni anche ai sulfamidici non ha evitato le ricadute, la penicillina intrarachidea sembrava favorire in modo più netto la soluzione degli episodi morbosi e l'ultima serie ininterrotta per 8 giorni segnava la definitiva guarigione, senza alcun esito morboso.

Dagli esami dei successivi campioni di Liquor si può osservare che i pneumococchi dimostrati nel 1° campione, prima dell'inizio della cura non erano più reperibili negli esami successivi, mentre, in piena cura sulfamidico-penicillinica, ricomparivano nel Liquor, in occasione di una brusca ripresa della sintomatologia.

Dai reperti del Liquor si può osservare ancora che i periodi di peggioramento coincidono con un aumento dell'albumina e una diminuzione del glucosio, mentre i periodi di miglioramento sono contrassegnati da una diminuzione dell'albumina e un aumento del glucosio. Quando nel liquor ricompaiono i pneumococchi si ha uno dei reperti più bassi del glucosio (0,08).

*Caso* 33 :C. G. P. - a. 4. — Meningo encefalite pneumococcica. (Osservazione prof. Spolverini - prof. Biddau).

Ricoverato in clinica privata il 26 maggio 1946 con segni netti di meningite, senza manifestazioni di localizzazione cerebrale.

Terapia sulfamidico-penicillinica: in 42 giorni, complessivamente:

*Sulfamidici*: 35 fiale di Piridina e 9 gr. di Novosoptale;

*Penicillina*: 4.600.000 U. per via intramuscolare e 150.000 per iniezioni intrarachidee.

Malgrado l'intensità della terapia il 30-V compaiono segni di localizzazione cerebrale: paresi dell'abducente e del facciale S. Il giorno dopo si manifesta emiparesi S. Alla sera iniziano convulsioni tonico-cloniche, dapprima generalizzate a S., che ad attacchi successivi si protraggono tutta la notte.

Nei giorni successivi le condizioni migliorano, la coscienza riappare, l'emiparesi è appena accennata. Con successive remissioni e riacutizzazioni la malattia si prolunga per 42 giorni.

Alla fine di luglio il ragazzo è in ottime condizioni generali Di tutta la lunga

malattia e di tutta la sintomatologia nervosa rimane solo un lievissimo stato spastico degli arti inferiori.

Dal reperto dei vari campioni del Liquor estratto durante il lungo decorso della malattia si può notare come i periodi di manifestazioni morbose e di riacutizzazione siano accompagnati dall'aumento dell'albumina e del numero dei polinucleati e da una diminuzione del glucosio, mentre le remissioni e la guarigione sono accompagnate da una diminuzione dell'albumina e dei polinucleati, da un aumento del glucosio verso cifre normali.

I pneumococchi osservati e coltivati nel 1° campione, prima dell'inizio della cura, non furono poi più dimostrati.

## Considerazioni

Dai dati della nostra statistica, dai casi che abbiamo particolarmente illustrati, crediamo che si possano trarre degli utili insegnamenti.

La nostra esperienza conferma — a grandi linee — l'esperienza straniera, che abbiamo all'inizio riassunta e ne migliora i risultati.

La meningite pneumococcica può essere curata con i potenti medicamenti antibiotici in nostro possesso, ma resta sempre una malattia insidiosa e grave. il cui esito non è mai certo.

Esistono casi che cedono rapidamente alla cura, ma altri, senza che possiamo in alcun modo prevederlo o renderci conto del perchè, si protraggono in successive e minacciose ricadute anche per più settimane. Ricadute che talvolta sembrano trovare la loro giustificazione in una interruzione prematura della cura, ma che altre volte di fatto ricompaiono in piena cura penicillinica. Si può pensare che in alcuni casi sia un *focus* sopratutto di vicinanza, otomastoideo a riaccendere periodicamente il processo meningeo. Suggestiva è l'ipotesi che molte volte il *focus* si formi nelle meningi stesse. Basta ricordare il quadro anatomo-patologico dell'infiammazione meningea provocata dal pneumococco: gli strati fibrinosi possono venire a formare nel loro stesso spessore o tra i solchi della corteccia e le meningi delle lacune, degli spazi isolati, bloccati, nei quali il liquor non circola e la penicillina non arriva. In queste lacune si moltiplicano, pullulano i germi, che conservano la loro virulenza e che improvvisamente, quando la malattia sembrava superata, in periodo di apiressia, anche se la cura continuava, si riversano nel liquor e provocano il nuovo episodio di riacutizzazione meningea. Si spiegherebbe così come nel liquor si possano riscontrare di nuovo tutti i segni dell'infiammazione e possano ancora dimostrarsi i germi quando già — come nel caso 26 — la cura durava dá 15 giorni e il liquor si era dimostrato ripetutamente sterile. Con questo meccanismo si può spiegare il decorso protratto, a ricadute, ripetutamente anche da noi osservato, e possiamo spiegarci i due casi di morte improvvisa — n. 4 e 5 della nostra casistica — verificatisi anche a distanza di un mese dall'apparente guarigione, in bambini, il 1° dei quali di soli 33

giorni, e nei quali la cura — in rapporto alle limitate disponibilità di penicillina nei primi mesi della nostra distribuzione, non era stata forse sufficientemente protratta. Ad evitare la formazione di aracnoidite adesiva e di raccolte localizzate di essudato gelatinoso, Signorelli e Friedmann hanno proposto ed attuato con successo l'associazione di eparina con la penicillina iniettata nel liquor. Essi iniziavano con l'aggiunta di un mgr. di eparina alla penicillina e poi ne aumentavano gradualmente la quantità fino a 5 mgr. La dose totale di eparina era di 33 mgr. in 10 e più giorni. L'eparina veniva sospesa quando il liquor diveniva xantocromico. Con questo metodo essi ritengono di poter evitare le ricadute. Per la facilità delle ricadute ci sembra di dover accettare in pieno il prudente consiglio di Waring e Smith, fatto proprio da Kolmer e al quale abbiamo accennato all'inizio: è prudente, di fronte a una meningite pneumococcica, non puntare tutte le proprie carte sulla penicillina, ma associarvi una intensa cura sulfamidica.

La possibilità dell'associazione sulfamido-penicillina è ormai accettata in terapia. La loro associazione non contrasta ma sembra anzi accentuare il potere terapeutico dei due medicamenti. Nella meningite pneumococcica questa associazione ci sembra doverosa, a meno che non ci troviamo per particolari condizioni renali, epatiche o ematiche — come è accennato nel caso 25 — nell'impossibilità di usare sulfamidici.

Tra i vari sulfamidici crediamo siano da preferire, per la loro innocuità e la loro attività, la Sulfodiazina e la Piridina, in dosi sufficienti per la via orale e parenterica.

In uno dei nostri casi — il 34 — è stato introdotto il sulfamidico — Prontosil rosso — nel rachide da solo e unitamente alla Penicillina. Esso è stato perfettamente tollerato. Ci sembra però che potendo usare la Penicillina per via intrarachidea non sia necessario introdurvi anche un preparato sulfamidico, che dà forse minor sicurezza di innocuità.

Circa la cura penicillinica — a parte ogni discussione sulla permeabilità della barriera ematoencefalica — noi crediamo necessario associare alla cura generale per via intramuscolare, l'iniezione endorachidea.

Circa la cura generale a noi sembra che in un adulto le 20.000 U. intramuscolari ogni 3 h. — in modo continuativo giorno e notte — rispondano allo scopo. E' questa la dose media con la quale si mantiene nell'organismo una concentrazione batteriostatica sufficiente. Per raggiungere rapidamente questo livello abbiamo consigliato all'inizio della cura una dose massiva. — 25.000 U. endovena + 25.000 U. intramuscolare + 25.000 U. endorachide — per passare poi alla dose abituale di mantenimento di 160.000 U. al giorno in 8 iniezioni intramuscolari. Ottenuta così l'azione batteriostatica non crediamo che con dosi superiori si possa modificare quello che è il meccanismo dell'attività terapeutica riconosciuta alla Penicillina.

E' necessario però che questa somimnistrazione sia prolungata per tutto il periodo della malattia, finchè dura la T. e il liquor non sia tornato normale, tenendo presente la possibilità delle ricadute ampiamente documentate. Tanto più che anche con le cure prolungate non abbiamo mai osservato disturbi apprezzabili da penicillina. Può comparire eosinofilia — come nel nostro caso 26 — abbiamo visto talora pruriti e orticaria, che son ritenute manifestazioni di carattere anafilattico dovute alle impurità delle preparazioni. L' iniezione intramuscolare può riuscire dolorosa, specie se si adopera l'acqua distillata invece della soluzione fisiologica per la diluizione, ma non abbiamo mai visto nelle decine e decine di migliaia di iniezioni fatte a nostri malati, l'insorgenza dell'ascesso.

Circa l'opportunità dell'iniezione intrarachidea di penicillina, i pareri all'estero — come abbiamo già accennato — non sono del tutto concordi, e anche tra noi eminenti medici raccomandano la prudenza.

Mi permetto dire al riguardo quello che è il frutto della nostra esperienza.

In uno dei casi della nostra casistica, medici privati, senza il nostro consenso, hanno praticato iniezioni endorachidee di 600.000 U. di Penicillina, unitamente a dosi enormi per via generale fino a iniezioni endovenose di 300.000 U. per volta. Non si sono avuti inconvenienti, per quanto la malata non sia guarita in modo più brillante di altri malati trattati con dosi molto più modeste.

Ciò non deve far ritenere però del tutto innocuo o scevro di pericoli l'uso di così alte dosi.

In una malata di meningite, non pneumococcica, ho visto seguire a ogni iniezione intrarachidea di 100,000 U. rialzo febbrile e riacutizzazione della cefalea.

In un altro malato di meningite non pneumococcica, ho visto seguire all'iniezione endorachidea di 20.000 U. di penicillina un grave schoch con collasso circolatorio fortunatamente superato.

In un altro caso l'iniezione endorachidea, tecnicamente perfetta, provocava un violentissimo dolore lombare, lentamente risolto poi in alcune ore.

La reazione asettica del liquor — meningosi — è stata anche da noi osservata in un caso a decorso protratto e dopo ripetute iniezioni endorachidee. La sospensione delle iniezioni riportò rapidamente il liquor alla normalità, senza che intervenissero altre riacutizzazioni infiammatorie.

I possibili disturbi elencati, rari di fronte al numero di iniezioni endorachidee praticate, non sono tali da inibirci questa via di introduzione, ma debbono consigliarci la prudenza. A nostro avviso l'introduzione di penicillina nel rachide ci dà la sicurezza di far giungere il medicamento a contatto dei tessuti infiammati, prescindendo da ogni discussione e ogni dubbio sulla permeabilità della barriera ematoencefalica. Questa via ci

appare tanto più utile e necessaria in quanto si tenga presente come la penicillina svolga la sua attività batteriostatica proprio per contatto.

Ad evitare disturbi occorre ricordare che la penicillina da introdursi nel rachide deve essere disciolta in soluzione fisiologica e non in acqua distillata. La soluzione in acqua distillata da alcuni usata, ci è apparsa causa di cefalee. E' opportuno inoltre usare non le concentrazioni solite per le iniezioni intramuscolari, ma diluizioni maggiori possibilmente di 1000 U. per cc. Diciamo possibilmente perchè la quantità di soluzione iniettata dovrebbe non superare mai la quantità del liquor estratto. Le iniezioni dovrebbero essere quotidiane, nelle dosi da 10.000 a 30.000 U. al massimo.

Abbiamo più volte avuto l'impressione che l'iniezione intrarachidea riuscisse più efficace della cura per via intramuscolare. Come abbiamo già accennato in uno dei nostri casi una serie di iniezioni endorachidee quotidiane sembrò portare finalmente a guarigione. Anche Signorelli e Friedmann hanno osservato delle ricadute dopo la sospensione dell'iniezione endorachidea, mentre continuava la somministrazione intramuscolare.

In caso di blocco spinale la penicillina è stata introdotta nelle stesse dosi e senza inconvenienti, per via sottoccipitale.

Da noi l'iniezione intraventricolare non è stata usata per meningiti pneumococciche, ma con buon risultato e senza inconvenienti in un caso di ascesso cerebrale e in un caso di meningite d'altra natura. Tra gli esiti delle nostre guarigioni abbiamo avuto in due bambini l'idrocefalo e in un altro uno stato spastico temporaneo degli arti inferiori.

## Conclusioni

Dall'insieme delle nostre osservazioni ci sembra si possano trarre delle conclusioni pratiche.

Per quanto i risultati da noi ottenuti siano tra i migliori di quelli fino ad oggi comunicati bisogna convenire con gli Autori stranieri che il problema della meningite pneumococcica non è ancora del tutto risolto. La mortalità, che nella nostra casistica è stata del 28 % in casistiche straniere ha raggiunto ancora, pur con l'uso della penicillina il 60 %. Nè possiamo condividere l'osservazione di qualche Autore straniero che la mortalità sia maggiore nei primi giorni di vita e dopo i 50 anni. I nostri decessi sono seminati in tutte le età della vita, dimostrando così che all'infuori delle condizioni dell'organismo esistono forme meningee pneumococciche, le quali o per la resistenza dello stipite batterico o per eventuali particolarità del processo meningitico o per altre localizzazioni o complicazioni, non cedono alla più intensa e razionale cura penicillinica.

Di fronte a questo pericolo non è mai sufficientemente raccomandato al medico di affrontare la meningite pneumococcica con tutti i mezzi oggi

in nostro possesso: sulfamidici e penicillina, nelle dosi terapeutiche necessarie, per tutte le vie possibili, senza correre però l'inutile rischio di dosi eccessive, non scevre di pericolo.

Là dove è possibile identificare un focolaio di competenza chirurgica — otomastoideo — si deve prontamente intervenire, servendosi poi anche della penicillina per medicature locali (500-1000 U. per cc.). La cura inoltre deve essere sufficientemente protratta ad evitare — per quanto è possibile — quei decorsi prolungati a ricadute che abbiano illustrato e quelle complicazioni irreparabili che sono poi causa dell'esito infausto.

Non tanto le condizioni generali e la T debbono guidare nel giudizio di definitiva guarigione, quanto il comportamento del Liquor, che in alcuni suoi elementi — sopratutto le sostanze riducenti — costituisce un indice prezioso dell'andamento dell'infezione.

E' con il suo pronto intervento, con la sua energia ed oculata condotta terapeutica che il medico, servendosi dei potenti mezzi che la scienza oggi pone a sua disposizione, può procacciarsi l'impagabile soddisfazione di salvare delle vite umane, una volta irrimediabilmente condannate.

## BIBLIOGRAFIA


Ambrosetto, *La medic. internaz.* 44° A. - N. 1 - luglio-agosto 1946.
Appelbaum e Nelson, *JAMA*, 128, 778; 1945.
Baird, *Journ. of. Ped*, St. Louis, 26, p. 309, marzo 1945.
Barker, *Am. J. Sc.*, 206, p. 701; 1945.
Bibliografia medico biologica, 1945.
Blomfield e coll., *JAMA*, 1944, V. 124, p. 627.
Botterel e Magner, *Lancet*, 1945, V. I, p. 112.
Bustinza-Lachiondo, *La penicilline*, A la Baconnière - Neuchatel.
Cairns, Duthie, Levin e Smith, *Lancet*, 1944, V. I, p. 655.
Commercial Solvents Corporation, New York, 1944.
Cooke e Goldring, *JAMA*, 127, 2, p. 80; 1945.
Dawson e Hobby, *JAMA*, 124, p. 611; 1944.
Evans, *JAMA*, 124, p. 641; 1944.
Florey e Florey, *Lancet*, 1943, V. I, p. 387.
Florey e Williams, *Lancet*, 1944, V. II, p. 73.
Gruninger, *Penicillin Mediz. Verlag Hause Huber - Bern.*
Jonhson e Walker, *JAMA*, 27, 1; 1945, p. 217.
Keefer, Blake, Marshall, Lockwood e Wood. *JAMA*, 122, p. 1217, ag. 43.
Kolmer, *Pen. Therapy.*
Labby, *JAMA*, 127; 1945.
Loeffler, *Schw. Med. Woch*, 1945. Jahr. 75, n. 20, p. 433.
Martin, Sureau, Nitti e Berrod, *La P. et ses applic.* - Ed. med. Flammarion.
Martin, Sureau, Bourcart e Babouot, *Paris medic.*, 42, 20 ott. 43.
Price e Hodges, *New York State J. Med.*, V. 44, p. 2012.
Rammelkamp e Keefer, *A.J.M.*, Sc. 205, 342; 1943.
Romagnoli e Bleiner, *Il Penicillin* - Ed. Cappelli 1946
Rosenberg e Arling, *JAMA*, 125, 1011, Ag. 1944.
Rosenberg e Sylvester, *Science*, II, VIII; 1944.
Signorelli e Friedmann. *South. M. J.*, 38, p. 776 - dic. 1945.
Smith, Duthie, Cairns, *Lancet*, 9, 11; 1946.
Sweet, Dumof, Stanley, Dowling e Lepper, *JAMA*, 127, P. 263, 3 feb. 1945.
Waring e Smith, *JAMA*, 126, p. 207; 1944.
William White, 8° *Suppl. spec. medic.* U.J.S.U.


354752